

© Е. В. Даев,<sup>1</sup> Б. П. Суринов,<sup>2</sup>  
А. В. Дукельская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра генетики и селекции,  
Санкт-Петербургский государ-  
ственный университет

<sup>2</sup> ФГБУ Медицинский радиологи-  
ческий научный центр Минздрав-  
соцразвития России

### РЕАКЦИЯ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА И СЕЛЕЗЕНКИ У САМЦОВ МЫШЕЙ НЕСКОЛЬКИХ ЛИНИЙ НА СТРЕСС И РАЗЛИЧНЫЕ ПИРАЗИНСОДЕРЖАЩИЕ ХЕМОСИГНАЛЫ

#### ВВЕДЕНИЕ

Пиразинсодержащие вещества широко распространены в природе и активно используются человеком в пищевой, фармакологической и парфюмерной промышленности. Являясь компонентами, придающими специфический аромат жареным пищевым продуктам (мясу, зернам какао, орехам), пшеничному хлебу, продуктам на основе татарской гречихи, темному шоколаду, чайным настоям и т. п., они употребляются человеком в пищу (Counet et al., 2002; Maga, Sizer 1973; Qin et al., 2011). Различные пиразины найдены в таких естественных продуктах, как кольраби, спаргаус, картофель (цит. по Adams et al., 2002). Многие пиразины, содержащиеся в пищевых продуктах, оцениваются как не- или малотоксичные на основе токсикологических экспериментов с крысами (Adams et al., 2002). Тем не менее некоторые пиразинсодержащие препараты оказывают сильное биологическое действие на живые организмы, что используется в медицине при лечении туберкулеза, онкологических заболеваний, для снижения уровня липидов и оказания седативного эффекта.

В работе Jemiolo и Novotny (1994) выявлено негативное влияние феромона самок мышей 2,5-диметилпиразина (2,5-ДМП) на скорость полового созревания молодых особей своего вида. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* показано, что пиразины сигаретного дыма в пико- и наномолярных концентрациях угнетают функционирование яйцевода у золотистого хомячка (Riveles et al., 2004). Человек также ощущает запахи пиразинсодержащих соединений, причем чувствительность к некоторым из них меняется с возрастом (Schiffman, Leffingwell, 1981).

Нами ранее показано, что экспозиция самцов мышей с 2,5-ДМП увеличивает частоту индуцированных доминантных леталей в их потомстве (Даев, 2003), что может быть связано с выявленным увеличением частоты аномалий головок сперматозоидов (Даев, Дукельская, 2003). Таким образом, летучие хемосигналы и, в частности, пиразинсодержащие феромоны мышей и других животных, могут оказаться далеко не такими безопасными, как представлялось ранее (Riveles et al., 2004).

Феромоны животных могут действовать на особей как своего, так и других видов. У домового мыши некоторые феромональные воздействия активируют работу гипоталамо-гипофизарной системы, индуцируют гипертрофию надпочечников, угнетают работу кроветворной, иммунной и репродуктивной систем, и поэтому могут считаться стрессорами (Даев и др., 2012; Marchlewska-Koj, Zacharczuk-Kakietek, 1990; Southwick, 1959; Wuensch, 1979). Особенно часто ингибирующие эффекты проявляются при действии на животных-реципиентов одноименного с донорами феромонов пола. Однако встречаются и менее специфично действующие хемосигналы.

✿ Изучали влияние стресса и пиразинсодержащих хемосигналов на содержание антителообразующих клеток в селезенке, а также митотические нарушения в клетках костного мозга нескольких линий мышей. Показано, что используемые воздействия специфично индуцируют иммуносупрессию и дестабилизируют хромосомный аппарат делящихся клеток в зависимости от: а) генотипа животных-реципиентов и б) положения боковых цепей в пиразиновом кольце хемосигнала. Обсуждается важность изучения ольфакторно индуцированных эффектов в связи с широким использованием подобных соединений в парфюмерной, пищевой и фармакологической промышленности.

✿ **Ключевые слова:** хемосигналы; феромоны; пиразины; стресс; мышь; иммуносупрессия; костный мозг; митотические нарушения.

Поступила в редакцию 27.01.2012  
Принята к публикации 05.04.2012

Целью настоящей работы явилось изучение эффектов и механизмов иммуносупрессирующего действия некоторых летучих пирозинсодержащих хемосигналов на самцах домовых мыши разных линий.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа по изучению иммуномодулирующих и цитогенетических эффектов пирозинсодержащих летучих соединений выполнена на половозрелых мышках-самцах линий СВА, С57BL/6 (В6), ICR и гибридах СВAB6F1 массой 22–26 г, содержащихся в условиях вивария на обычном пищевом рационе в пластиковых боксах по 5–6 особей. Использовали стандартные полипропиленовые клетки (22 × 30 × 10 см). Световой режим (12:12) поддерживали автоматически. В качестве подстилки использовали опилки.

Действующими факторами являлись различные летучие пирозинсодержащие хемосигналы (рис. 1), экскретируемые во внешнюю среду феромоны стрессированных плаванием син- или аллогенных половозрелых самцов или само стрессирование плаванием в течение 60 мин при температуре 30 °С (Даев и др., 2007).

Для воздействия летучими хемосигналами на решетках клеток с мышками размещали перфорированную капсулу, содержащую ватный тампон с 1,5 мл соответствующего 0,01% (для линии СВА) или 0,002% (для линии ICR) водного раствора. При выборе доз ориентировались на природные колебания содержания феромона 2,5-ДМП в нативной моче самок мышей (Novotny et al., 1993). Прямой контакт с раствором исключали. Использовали растворы 2-метилпирозина (МП), 2,3-диметил-

пирозина (2,3-ДМП), 2,5-диметилпирозина (2,5-ДМП) и 2,3,5-триметилпирозина (ТМП). Воздействие длилось 24 часа.

Для воздействия летучими компонентами мочи (ЛКМ) стрессированных самцов использовали образцы мочи, впитавшейся в течение суток в бумажную подстилку (лист фильтровальной бумаги), помещенную под сетчатое дно из нержавеющей стали в клетке с син- или аллогенными животными-донорами. Такую подстилку с образцом мочи мышей-доноров помещали на 24 часа под сетчатое дно клетки с самцами-реципиентами соответствующей линии.

Для оценки иммуносупрессивного действия используемых факторов через 3 суток после начала экспонирования с ЛКМ мышей иммунизировали эритроцитами барана в дозе  $1 \times 10^8$  клеток. Через 4 суток после иммунизации животных декапитировали под эфирным наркозом. Определяли содержание антителообразующих клеток (АОК) в селезенке по методу Каннингема (Cunningham, 1965).

Для цитогенетических исследований самцов забивали методом цервикальной дислокации и фиксировали костный мозг животных по стандартной методике. В дальнейшем готовили давленные препараты клеток костного мозга. Для оценки влияния экспериментальных воздействий использовали анателофазный метод анализа нарушений митоза. К нарушениям относили мосты, фрагменты и отстаившие хромосомы. При наличии в клетке двух и более повреждений ее относили к классу «множественные нарушения» (Даев, 2011).

Во всех экспериментах гомогенность материала внутри групп и сравнение данных между вариантами оценивали с помощью многопольного критерия  $\chi^2$ . Достоверность различий между группами по содержанию АОК в селезенке оценивали с помощью критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Физический стрессор — процедура плавания — одинаково снижает содержание АОК в селезенке через 3 сут. после воздействия у животных линий СВА и В6 (табл. 1). Это действие сравнимо с 24-часовым воздействием феромоном 2,5-диметилпирозина. Этот феромон у домовых мыши является сигналом чрезмерно высокой плотности содержания животных и неспецифически тормозит скорость полового созревания молодых особей (Jemiolo, Novotny, 1994). Экспозиция с 2,5-ДМП снижает содержание АОК как у самцов линии СВА (в 1,7 раза), так и у В6 (в 1,6 раза).

Феромоны, выделяемые сингенными стрессированными самцами, также снижают анализируемый показатель у самцов-реципиентов обеих линий примерно в 1,6 раза. Однако выявляются межлинейные различия в реакции на хемосигналы стрессированных аллогенных животных. Если у животных линии СВА содержание

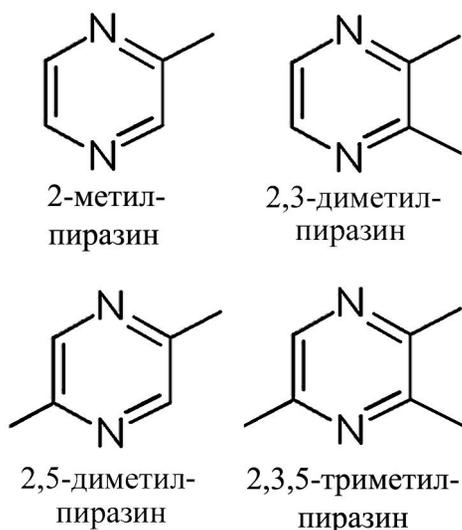


Рис. 1. Структурные формулы используемых пирозинсодержащих веществ

Таблица 1

**Содержание антителообразующих клеток в селезенке самцов-реципиентов мышей линий СВА и В6 через 3 сут. после различных внешних воздействий (в % по отношению к соответствующему контролю,  $\% \pm m_{\%}$ )**

Воздействие	Содержание АОК в селезенке самцов линии	
	СВА	В6
Контроль Физический стрессор	100 ± 5,5 53 ± 6,6 <sup>a</sup>	100 ± 7,3 49 ± 5,7 <sup>a</sup>
Контроль (вода) 2,5-ДМП	100 ± 5,8 59 ± 5,8 <sup>a</sup>	100 ± 6,1 64 ± 4,2 <sup>a</sup>
Контроль (Син-ЛКМ <sub>инт. ♂♂</sub> ) Син-ЛКМ <sub>стр. ♂♂</sub>	100 ± 6,2 63 ± 4,3 <sup>a</sup>	100 ± 7,6 61 ± 5, <sup>a</sup>
Контроль (Син-ЛКМ <sub>инт. ♂♂</sub> ) Алло-ЛКМ <sub>инт. ♂♂</sub>	100 ± 7,7 71 ± 9,9 <sup>a</sup>	100 ± 9,9 42 ± 2,9 <sup>a, 6</sup>

Обозначения: физический стрессор — плавание; 2,5-ДМП — 2,5-диметилпиразин; Син- или Алло-ЛКМ — сингенные или аллогенные летучие компоненты мочи половозрелых самцов используемых линий; ЛКМ<sub>инт.</sub> или ЛКМ<sub>стр.</sub> — летучие компоненты интактных или стрессированных самцов-доноров.<sup>a</sup> — отличие от соответствующего контроля; <sup>6</sup> — отличие от соответствующего показателя в линии СВА (критерий Стьюдента, P < 0,05).

АОК в селезенке падает в 1,4 раза после воздействия хемосигналами самцов линии В6, то у самцов линии В6 в ответ на действие хемосигналов самцов линии СВА зарегистрировано снижение анализируемого показателя в 2,4 раза. Таким образом, летучие хемосигналы аллогенных самцов влияют на содержание АОК у самцов-реципиентов обеих линий сходным образом с действием физического стрессора и 2,5-ДМП. Однако можно предполагать наличие межлинейных различий в силе реакции на аллогенные воздействия, так как специфические хемосигналы, экскретируемые самцами «чужой» линии СВА действуют на реципиентов линии В6 более эффективно.

Можно полагать также, что существуют генетически детерминированные различия в динамике ответа на какие-то специфические хемосигналы, чем и обусловлены выявленные различия в силе ответа на используемые воздействия. Известно, например, что линии мышей СВА и В6 отличаются по составу комплекса главных белков мочи (MUP's), которые являются транспортерами феромональных молекул (Даев, 2011; Веупон, Hurst, 2003). Различия в структуре лиганд-связывающего кармана изоформ белков семейства MUP, экскретируемых в моче и презентуемых на мембранах клеток ольфакторного эпителия у животных разных линий (Perez-Miller et al., 2010) могут определять разницу ответа на используемые хемосигналы. Показано также, что внутрилинейные индивидуальные различия в составе экскретируемых MUP's предопределяют биологическую активность транспортируемых ими феромонов (Даев, Свердлова, 2002; Даев, 2006). Более высокая концентрация MUP's у самцов линии СВА предполагает повышенную концентрацию феромонов, которые и обуславливают более сильную иммуносупрессию у самцов-реципиентов линии В6 по сравнению с более слабым эффектом феромонов самцов линии В6 на аллогенных самцов (табл. 1). Предполагая наличие по крайней мере частичной адаптации к действию собственных хемосигналов, можно говорить о внутривидовом регуляторном значении их стрессующего действия на животных других генотипов, чем может определяться дифференциальная приспособленность животных этих генотипов.

Сравнение реакции на «свое» и «чужое» у гибридов СВAB6F1 не выявило достоверного снижения содержания АОК после воздействия хемосигналами интактных самцов обеих родительских линий ( $100 \pm 4,6$  в контроле;  $116 \pm 6,0$  после хемосигналов СВА<sub>инт.</sub> и  $108 \pm 6,6$  после хемосигналов В6<sub>инт.</sub>). Можно предполагать, что если признак продукции специфического хемосигнала(ов) наследуется по принципу кодоминирования, то феромоны обеих линий будут «своими» для гибридов F1 и потому не вызывают иммуносупрессии.

Учитывая широкое распространение пиразинсодержащих соединений в природе и их активное использо-

вание человеком в разных областях промышленности (в первую очередь пищевой, парфюмерной и фармакологической) представляло интерес проверить иммуносупрессивные свойства некоторых пиразинсодержащих летучих молекул.

Показано, что действие феромона 2,5-ДМП приводит к снижению содержания АОК в селезенке самцов-реципиентов линии СВА в 1,8 раза, 2-метилпиразин также снижает содержание АОК в 1,4 раза (табл. 2). Тем не менее удаление одного метильного радикала из молекулы феромона выявляет тенденцию к ослаблению иммуносупрессивного эффекта феромонального воздействия. Изменение взаимного расположения метильных радикалов в молекуле диметилпиразина также влияет на иммуносупрессивную способность используемого хемосигнала: смещение метильного радикала из оппозитного (2,5-) в смежное положение (2,3-) ослабляет эффект действия этого пиразинсодержащего вещества по сравнению с природным феромоном мыши. Введение же дополнительного метильного радикала (триметилпиразин) практически лишает его биологической активности в отношении изучаемого показателя.

Таким образом, несмотря на летучесть и «пахучесть» используемых структурно схожих соединений, они обладают разным биологическим действием. Иммуносупрессивная ак-

Таблица 2

**Содержание антителообразующих клеток в селезенке самцов-реципиентов мышей линий СВА через 3 сут после экспозиции с различными пиразинсодержащими соединениями (в% по отношению к контролю,  $\% \pm m_{\%}$ )**

Воздействие	Содержание АОК в селезенке
Контроль	100 $\pm$ 5,8
2,5-диметилпиразин	57 $\pm$ 4,8 <sup>а</sup>
2-метилпиразин	71 $\pm$ 9,5 <sup>а</sup>
2,3-диметилпиразин	76 $\pm$ 6,7 <sup>а, б</sup>
2,3,5-триметилпиразин	92 $\pm$ 13,1 <sup>б</sup>

Обозначения: <sup>а</sup> — отличие от контроля достоверно; <sup>б</sup> — отличие от действия 2,5-диметилпиразина достоверно (критерий Стьюдента, P < 0,05).

Таблица 3

**Частота митотических нарушений в клетках костного мозга самцов мышей линий ICR и СВА после 24-часовой экспозиции с пиразинсодержащими хемосигналами**

Вариант	Число животных	Число клеток	Общая частота нарушений митоза (%)
Эксперимент 1 (на самцах линии ICR)			
Контроль	9	2940	4,4 $\pm$ 0,38
МП	12	3960	4,1 $\pm$ 0,32
ТМП	10	3300	5,6 $\pm$ 0,39 <sup>а</sup>
2,5-ДМП	10	3330	7,1 $\pm$ 0,45 <sup>а, б</sup>
Эксперимент 2 (на самцах линии ICR)			
Контроль	12	3830	3,8 $\pm$ 0,31
2,5-ДМП	12	3800	6,8 $\pm$ 0,38 <sup>а</sup>
2,3-ДМП	12	3840	3,8 $\pm$ 0,32 <sup>б</sup>
Эксперимент 3 (на самцах линии СВА, цит. по Даев и др., 2009)			
Контроль	12	3890	2,9 $\pm$ 0,31
2,5-ДМП	12	3900	6,8 $\pm$ 0,33 <sup>а</sup>
2,3-ДМП	12	3840	2,8 $\pm$ 0,31 <sup>б</sup>

Обозначение: <sup>а</sup> — отличие от контроля; <sup>б</sup> и <sup>в</sup> — отличие от действия ТМП и 2,5-ДМП соответственно (критерий  $\chi^2$ , P < 0,025 для первого и P < 0,001 для 2-го и 3-го эксперимента).

тивность, хотя и ослабленная, сохраняется у 2-метилпиразина и 2,3-диметилпиразина и исчезает у триметилпиразина.

Сопоставление полученных данных по иммуносупрессии, индуцированной пиразинсодержащими хемосигналами (табл. 2), с цитогенетическим эффектом 2,3-2,5-ДМП (Даев и др., 2009), показывает, что экспозиция с феромоном самок (0,01 % р-р) в 2,3 раза повышает уровень митотических нарушений в клетках костного мозга самцов-реципиентов линии СВА. В то же время

влияния 2,3-ДМП на этот показатель не обнаружено (табл. 3). Таким образом, выявляется специфичность ответа разных органов на действие одних и тех же хемосигналов. Можно предположить, что 2,3-положение метильных радикалов в пиразиновом кольце (по сравнению с 2,5-положением) снижает биологическую активность 2,3-ДМП. Низкая активность хемосигнала не индуцирует макроповреждений хромосомного аппарата в митотически делящихся клетках костного мозга, но достаточна, чтобы отразиться на антителообразовании.

Ранее на самцах линии ICR был выявлен «цитогенетический» эффект 2,5-ДМП: 24-часовая экспозиция самцов с этим феромоном приводила к повышению частоты митотических нарушений, выявляемых ана-телофазным методом в делящихся клетках костного мозга, в 1,6–1,8 раза по сравнению с соответствующим контролем. В то же время влияния МП и 2,3-ДМП показано не было (табл. 3). Следует отметить, что используемые концентрации хемосигналов в экспериментах с самцами линии ICR были в 5 раз ниже (т.е. в виде 0,002% растворов). Однако даже при таких концентрациях была обнаружена индукция митотических нарушений после экспозиции с ТМП, хотя и более слабо выраженная по сравнению с действием 2,5-ДМП. Таким образом, с одной стороны, содержание АОК в селезенке оказывается более чувствительным показателем, т.к. реагирует на действие МП и 2,3-ДМП. С другой стороны, ана-телофазный тест выявляет действие ТМП. По-видимому, изучаемые хемосигналы обладают тканеспецифическим действием. Несмотря на сходство данных, полученных с помощью цитогенетического анализа на самцах сравниваемых линий (табл. 3), животные ICR могут оказаться намного чувствительнее по реакции к ТМП по сравнению с самцами линии СВА. Однако этот вопрос требует дополнительного изучения.

Иммуносупрессирующий и «цитогенетический» эффект пиразинсодержащих соединений сходен с их негативным действием на развитие эмбрионов курицы, что может быть связано с ингибированием синтеза ДНК (Melkonian et al., 2003). Данные, полученные в бактериальных системах, показывают, что производные пиразина могут нарушать процессы гликолиза, приводя к клеточному стрессу и к индукции мутагенеза (Takechi et al., 2009).

Эксперименты с пиразинсодержащими молекулами, проведенные на дрозофиле, показывают, что характер активации наборов ольфакторных рецепторов структурно близкими веществами может быть специфичен. Показано, что используемые нами пиразинсодержащие хемосигналы, при общей схожести, активируют специфические наборы рецепторов дрозофилы (Montague et al., 2011). Однако даже если ответ на пиразины на уровне рецепторов схож, поведенческие ответные реакции могут крайне различаться (Montague et al., 2011). Слабые различия на уровне активации ольфакторных

рецепторов, могут позднее многократно усиливаться нейронами более высокого порядка в центральной нервной системе, что и приведет к различиям в ответе на одно и то же воздействие разных органов и систем организма, а также отразится на поведении. Мыши разных генотипов могут иметь различающиеся наборы ольфакторных рецепторов, по-разному распределенные по зонам носовой полости, вомероназального и септального органов, ганглиев Грюнберга (Mamasuew et al., 2011). Таким образом, специфическая сеть путей, ведущих в центральную нервную систему, может приводить к дифференциальной чувствительности животных. В то же время один и тот же рецептор может реагировать на ряд структурно схожих молекул (Hallett, Carlson, 2006), но с разной аффинностью. Поэтому разные производные пиразина могут вызывать сходную ответную реакцию реципиентного организма, различающуюся только по силе ответа.

Различия в реакции на используемые воздействия антителообразующих клеток селезенки и клеток костного мозга мышей, выявленные нами в работе, могут легко объясняться спецификой путей, проводящих сигнал к разным органам-мишеням, качественными и количественными различиями в наборах рецепторов на мембранах клеток-мишеней и другими причинами. Однако общим остается то, что 2,5-ДМП, сильнее всего нарушая ход митотических делений в клетках костного мозга, оказывает и самое сильное иммуносупрессирующее действие. Не исключено, что дестабилизацию генома делящихся клеток костного мозга можно рассматривать как один из механизмов иммуносупрессии, развивающейся у самцов мышей при действии феромона 2,5-ДМП. Следует отметить, что при подкожном введении изомеров ДМП, в частности 2,5-ДМП, самцам крыс у них наблюдали уменьшение веса семенных пузырьков, простаты и снижение уровня тестостерона в плазме крови (Yamada et al., 1993), что может свидетельствовать об угнетении репродуктивной функции животных. При этом действие 2,5-ДМП отличалось от влияния 2,6-й 2,3-ДМП-изомеров. Угнетение репродукции наблюдали и у домашней мыши при экспозиции с 2,5-ДМП (Даев, 2003; Даев, Дукельская, 2003). Таким образом, производные пиразина наряду с торможением полового созревания и иммуносупрессией могут подавлять репродуктивную функцию у взрослых самцов мышей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные, полученные в работе, демонстрируют влияние некоторых пиразинсодержащих летучих веществ на основные физиологические процессы внутри реципиентного организма, ведущие к изменению стабильности хромосомного аппарата клеток костного мозга и содержание АОК в селезенке. Такие изменения могут существенно сказаться на работе иммунной системы, определяющей общую приспособленность организма. Ранее показано

их влияние и на органы репродуктивной системы (Даев, 2006; 2011). Наблюдаемые изменения могут быть генотип- и тканеспецифичны и, несомненно, действие используемых хемосигналов видоспецифично.

Несмотря на продолжающуюся дискуссию о наличии/отсутствии функционально активного вомероназального органа и существовании феромонов у человека (Monti-Bloch et al., 1998; Witt, Hummel, 2006; Hummel et al., 2011; Trotier, 2011), нет сомнения, что обонятельная система млекопитающих способна распознавать все ольфакторные хемосигналы, необходимые и достаточные для выживания (Taniguchi et al., 2011). Кроме того, показано, например, что у человека 2,5-диметилпиразин может появляться в составе потовых выделений после употребления в пищу некоторых растений (Mebazaa et al., 2011). Поэтому возможность дестабилизирующего геном и иммуносупрессирующего влияния широко используемых человеком веществ (подобных пиразинсодержащим), воспринимаемых через систему обонятельных органов, требует в каждом конкретном случае тщательной проверки.

Работа поддержана грантами РФФИ 09–04–00693, ФЦП (ГК 02.740.11.0698) и грантом Президента РФ по поддержке научных школ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Даев Е.В., 2003. Индукция доминантных леталей в потомстве самцов мышей линии СВА после феромонального воздействия // Генетика. Т. 39. № 10. С. 1347–1352.
2. Даев Е.В., 2006. Генетические последствия ольфакторных стрессов у мышей: Автореф. докт. дис. СПб.: Тип. ГНУ ИОВ РАО, 34 с.
3. Даев Е.В., 2011. Генетические эффекты ольфакторного стресса: исследования на домашней мыши. — Saarbrücken, Germany: Lambert Academic Publishing, 259 с.
4. Даев Е.В., Дукельская А.В., 2003. Индукция аномалий спермиевых головок у половозрелых самцов мышей линии СВА феромоном самок мышей 2,5-диметилпиразином // Генетика. Т. 39. № 7. С. 969–974.
5. Даев Е.В., Свердлова О.Л., 2002. Феромональная индукция цитогенетических нарушений и состав главных белков мочи самцов у лабораторных мышей // Генетика. Т. 38. № 2. С. 190–195.
6. Даев Е.В., Суринов Б.П., Дукельская А.В., 2007. Влияние стресса на хемосигнализацию у лабораторных мышей линии СВА и С57BL/6 // Экологическая генетика. Т. V (2). С. 37–43.
7. Даев Е.В., Выборова А.М., Казарова В.Э., Дукельская А.В., 2009. Влияние «феромоноподобных» пиразинсодержащих соединений на стабильность генетического аппарата

- в клетках костного мозга самцов домовый мыши (*Mus musculus* L.) // *Журнал эволюц. биохим. и физиол.* Т. 45 (5). С. 486–491.
8. Даев Е. В., Выборова А. М., Казарова В. Э., Дукельская А. В., 2012. Действие двух пиразинсодержащих хемосигналов на клетки костного мозга и семенников у самцов мышей линии СВА // *Журнал эволюц. биохим. и физиол.* Т. 48. (1). С. 17–21.
  9. Adams T. B., Doull J., Feron V. J., Goodman J. I., Marnett L. J., Munro I. C., Newberne P. M., Portoghesi P. S., Smith R. L., Waddell W. J., Wagner B. M., 2002. The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients // *Food and Chemical Toxicology*. Vol. 40. P. 429–451.
  10. Beynon R. J., Hurst J. L., 2003. Multiple roles of major urinary proteins in the house mouse, *Mus domesticus* // *Biochemical society transactions*. Vol. 31 (1). P. 142–146.
  11. Counet C., Callemien D., Ouwerx C., Collin S., 2002. Use of gas chromatography-olfactometry to identify key odorant compounds in dark chocolate comparison of samples before and after conching // *J. Agric. Food Chem.* Vol. 50. P. 2385–2391.
  12. Cunningham A. J., 1965. A method of increased sensitivity for detecting single antibody-forming cells // *Nature*. Vol. 207, N 5001. P. 1106–1107.
  13. Hallem E. A., Carlson J. R., 2006. Coding of odors by a receptor repertoire // *Cell*. Vol. 125. P. 143–160.
  14. Hummel T., Schultz S., Witt M., Hatt H., 2011. Electrical responses to chemosensory stimulation recorded from the vomeronasal duct and the respiratory epithelium in humans // *International Journal of Psychophysiology*. Vol. 81. P. 116–120.
  15. Jemiolo B., Novotny M., 1994. Inhibition of sexual maturation in juvenile female and male mice by chemosignal of female origin // *Physiol. & Behav.* Vol. 55. P. 519–522.
  16. Maga J. A., Sizer C. E., 1973. Pyrazines in foods. A review // *J. Agric. Food Chem.* Vol. 21. P. 22–30.
  17. Mamasuew K., Hifmann N., Breer H., Fleischer J., 2011. Grueneberg ganglion neurons are activated by a defined set of odorants // *Chem. Senses*. Vol. 36. P. 271–282.
  18. Marchlewska-Koj A., Zacharczuk-Kakietek M., 1990. Acute increase in plasma corticosterone level in female mice evoked by pheromones // *Physiology & Behav.* Vol. 48. N. 5. P. 577–580.
  19. Mebazaa R., Rega B., Camel V., 2011. Analysis of human male armpit sweat after fenugreek ingestion: characterization of odour active compounds by gas chromatography coupled to mass spectrometry and olfactometry // *Food Chemistry*. Vol. 128. P. 227–235.
  20. Melkonian G., Eckelhoefer H., Wu M., Wang Y., Tong C., Riveles K., Talbot P., 2003. Growth and angiogenesis are inhibited *in vivo* in developing tissues by pyrazine and its derivatives // *Toxicological Sciences*. Vol. 74. P. 393–401.
  21. Montague S. A., Mathew D., Carlson J. R., 2011. Similar odorants elicit different behavioral and physiological responses, some supersustained // *The Journal of Neuroscience*. Vol. 31 (21). P. 7891–7899.
  22. Monti-Bloch L., Jennings-White C., Berliner D. L., 1998. The human vomeronasal system: a review // *Annals of the New York Academy of Science*. Vol. 855. P. 373–389.
  23. Novotny M., Harvey S. D., Jemiolo B., 1993. Farnesenes and related substances for mouse control // US patent N 5, 252, 326. 12.10.1993.
  24. Perez-Miller S., Zou Q., Novotny M. V., Hurlley T. D., 2010. High resolution X-ray structures of mouse major urinary protein nasal isoform in complex with pheromones // *Protein Science*. Vol. 19. P. 1469–1479.
  25. Qin P., Ma T., Wu L., Shan F., Ren G., 2011. Identification of tartary buckwheat tea aroma compounds with gas chromatography-mass spectrometry // *Journal of Food Science*. Vol. 76 (6). P. S401–407.
  26. Riveles K., Roza R., Arey J., Talbot P., 2004. Pyrazine derivatives in cigarette smoke inhibit hamster oviductal functioning // *Reproductive Biology and Endocrinology*. Vol. 2. Art. N. 23. 14p.
  27. Schiffman S. S., Leffingwell J. C., 1981. Perception of odors of simple pyrazines by young and elderly subjects: a multidimensional analysis // *Pharmacol. Biochem. & Behav.* Vol. 14 (6). P. 787–798.
  28. Southwick C. H., 1959. Eosinophil response of C57Br mice to behavioral disturbance // *Ecology*. Vol. 40. P. 156–157.
  29. Takechi S., Nakahara K., Yamaguchi T., 2009. Dihydropyrazine-induced inactivation of glyceraldehyde3-phosphate dehydrogenase // *Biol. Pharm. Bull.* Vol. 33 (3). P. 379–383.
  30. Taniguchi K., Saito S., Taniguchi K., 2011. Phylogenetic outline of the olfactory system in vertebrates // *J. Vet. Med. Sci.* Vol. 73 (2). P. 139–147.
  31. Trotier D., 2011. Vomeronasal organ and human pheromones // *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases*. Vol. 128. P. 184–190.
  32. Witt M., Hummel T., 2006. Vomeronasal versus olfactory epithelium: is there a cellular basis for human vomeronasal perception? // *Intern. Review of Cytology*. Vol. 248. P. 209–259.
  33. Wuensch K. L., 1979. Adrenal hypertrophy in mice following exposure to crowded males odors // *Behav. Neural Biol.* Vol. 27 (2). P. 222–226.
  34. Yamada K., Shimizu A., Ohta A., 1993. Effects of dimethylpyrazine isomers on reproductive and accessory reproductive organs in male rats // *Biol. Pharm. Bull.* Vol. 16 (2). P. 203–206.

**RESPONSE OF IMMUNOCOMPETENT CELLS OF BONE MARROW AND SPLEEN OF MOUSE MALES OF SEVERAL STRAINS TO STRESS AND TO PYRAZINE CONTAINING CHEMOSIGNALS**

*Daev E. V., Surinov B. P., Dukelskaja A. V.*

✿ **SUMMARY:** The quantity of antibody producing cells and mitotic disturbances in dividing bone marrow cells of mice were studied after exposure of animals to a physical stressor or various pyrazine-containing chemosignals. Several different strains of mice were used. We demonstrate that immune suppression and destabilization of the chromosome apparatus in dividing cells depend on: a) mouse genotype and b) side chains position in the pyrazine ring. Importance of this effects in the light of wide usage of pyrazine containing substances in perfume industry, food production and pharmacology is discussed.

✿ **KEY WORDS:** chemosignals; pheromones; pyrazines; stress; mouse; immunosuppression; bone marrow; mitotic disturbances.

✿ Информация об авторах

**Даев Евгений Владиславович** — профессор, кафедра генетики и биотехнологии, Санкт-Петербургский государственный университет, д.7/9, Университетская наб., г. Санкт-Петербург, Россия, 199034. E-mail: edaev@hotmail.com.

**Daev Eugene Vladislavovich** — Prof., Dept. Genetics & Biotechnology, Fac. Biology & Soil Sci., Saint-Petersburg State Univ. Universitetskaya q, 7/9, Saint-Petersburg, 199034. E-mail: mouse\_gene@mail.ru.

**Суринов Борис Петрович** — Лаборатория радиационной иммунологии, ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава России, д.4, ул. Королева, г. Обнинск, Россия, 249036. E-mail: mrrc@obninsk.ru.

**Surinov Boris Petrovich** — Head of the Laboratory of Radiation Immunology Federal State Institute «Medical Radiological Research Center» of Ministry of Health and Social Development Rossii. Obninsk Koroleva str., 4, 249036. E-mail: mrrc@obninsk.ru.

**Дукельская Анна Владимировна** — кафедра генетики и биотехнологии, Санкт-Петербургский государственный университет, д.7/9, Университетская наб., г. Санкт-Петербург, Россия, 199034. E-mail: edaev@hotmail.com.

**Dukelskaja Anna Vladimirovna** — Senior teacher. The State University of Saint-Petersburg. Universitetskaya q, 7/9, Saint-Petersburg, 199034. E-mail: mouse\_gene@mail.ru.